

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-511407

(43) 公表日 平成10年(1998)11月4日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

A 6 1 K 9/00  
9/22  
31/19  
47/36

識別記号

A B E

F I

A 6 1 K 9/00  
9/22  
31/19  
47/36

C  
D  
A B E  
C

審査請求 有 予備審査請求 未請求(全 31 頁)

(21) 出願番号 特願平10-505408  
(86) (22) 出願日 平成9年(1997)7月8日  
(85) 翻訳文提出日 平成10年(1998)3月9日  
(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 7 / 1 3 3 3 1  
(87) 国際公開番号 W O 9 8 / 0 1 1 1 7  
(87) 国際公開日 平成10年(1998)1月15日  
(31) 優先権主張番号 6 0 / 0 2 1 , 3 3 5  
(32) 優先日 1996年7月8日  
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

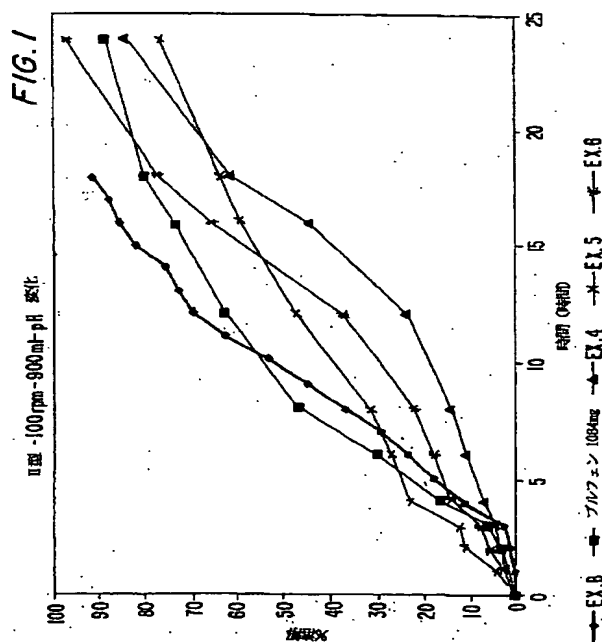
(71) 出願人 エドワード メンデル カンパニー., イ  
ンコーポレーテッド  
アメリカ合衆国 12563 ニューヨーク州  
バターソン, ルート22 2981  
(72) 発明者 バイチワル, アナンド. アール.  
アメリカ合衆国 12590 ニューヨーク州  
ワッピンガー フォールズ, ケンデル  
ドライブ 5  
(74) 代理人 弁理士 平木 祐輔 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高用量難溶性薬物用持続放出マトリックス

(57) 【要約】

イブプロフェンなどの高用量難溶性薬物の持続放出剤形  
およびそれらの製造法が開示されている。



**【特許請求の範囲】**

1. 約500 mg～約1000 mg の難溶性NSAIDおよび有効量の持続放出担体を含む持続放出剤形であって、該剤形の放出により、USP II型（パドル）法によって測定すると該NSAIDの約6重量%が約2時間後に放出され、約12～約16時間後に $t_{50}$ となる該NSAIDのin vitroでの溶解を提供する剤形。
2. 該持続放出担体がキサンタンガムおよび架橋剤を含む、請求項1に記載の剤形。
3. 該架橋剤がガラクトマンナンである、請求項2に記載の剤形。
4. 該ガラクトマンナンがローカストビーンガムである、請求項3に記載の剤形。
5. さらに不活性希釈剤を含む、請求項1に記載の剤形。
6. 該NSAIDが、イブプロフェン、カルシウムフェノプロフェン、ナプロキセン、エトドラック、メフェナム酸、トルメチンおよびそれらの混合物から成る群から選択される、請求項1に記載の剤形。
7. 該NSAIDがイブプロフェンである、請求項1に記載の剤形。
8. 錠剤の形状である、請求項1に記載の剤形。
9. 該架橋剤が、ガラクトマンナンガム、イオン化可能なゲル強度増強剤またはそれらの組み合わせを含む、請求項2に記載の剤形。
10. 約500 mg～約1000 mg の難溶性NSAIDおよび有効量の持続放出担体を含む持続放出剤形であって、該剤形の放出により、USP II型（パドル）法によって測定すると該イブプロフェンの約20重量%が約4時間後に放出され、約12～約16時間後に $t_{50}$ となる該NSAIDのin vitroでの溶解が得られる剤形。
11. 該持続放出担体がキサンタンガムおよび架橋剤を含む、請求項10に記載の剤形。
12. 該架橋剤がガラクトマンナンである、請求項11に記載の剤形。
13. 該ガラクトマンナンがローカストビーンガムである、請求項12に記載の剤形。
14. さらに不活性希釈剤を含む、請求項11に記載の剤形。
15. 該NSAIDが、イブプロフェン、カルシウムフェノプロフェン、ナプロ

キセン、エトドラック、メフェナム酸、トルメチンおよびそれらの混合物から成る群から選択される、請求項10に記載の剤形。

16. 該NSAIDがイブプロフェンである、請求項10に記載の剤形。

17. 該架橋剤が、ガラクトマンナンガム、イオン化可能なゲル強度増強剤またはそれらの組み合わせを含む、請求項12に記載の剤形。

18. 約500 mg～約1000 mg のイブプロフェン；疎水性物質を含む持続放出被覆剤；およびキサンタンガムを含む錠剤コアを含む持続放出イブプロフェン剤形であって、該イブプロフェンの約1～約20重量%が該錠剤上に被覆され、該剤形の放出により、USP II型（パドル）法によって測定すると該NSAIDの約6重量%が約2時間後に放出され、約12～約16時間後に  $t_{50}$  となる該NSAIDの *in vitro*での溶解が得られる剤形。

19. 約500 mg～約1000 mg のイブプロフェンならびに約5～約95 %のキサンタンガムおよびローカストビーンガムを含む架橋剤を含む持続放出担体を含むマトリックスを含み、該キサンタンガムおよび該ローカストビーンガムの合計重量に対する該イブプロフェンの重量比が約1:0.06～約1:0.4 である、経口持続放出剤形。

20. 該キサンタンガムおよび該ローカストビーンガムの合計重量に対する該NSAIDの重量比が約0.08～約0.25である、請求項19に記載の経口持続放出剤形。

21. 約800～約1000 mg のイブプロフェンを含む請求項19に記載の経口持続放出錠剤。

22. キサンタンガム、ローカストビーンガム、不活性希釈剤および難溶性イブプロフェンの混合物の湿式造粒を、キサンタンガムのローカストビーンガムに対する比を約1:20～約20:1とし、イブプロフェンの全重量の該キサンタンガムおよび該ローカストビーンガムの合計重量に対する比を約1:0.06～約1:0.4 として行い；および得られた顆粒を、約500～約1000 mg のイブプロフェンを含む錠剤に打錠する工程を含む、経口持続放出錠剤の製造法。

23. キサンタンガム、水溶液の存在下で該キサンタンガムを架橋し得るガラクトマンナン、および約20～約35重量%の不活性希釈剤を含む、経口固体剤形で使

用するための持続放出薬剤賦形剤。

24. キサンタンガムおよびローカストビーンガムを含む持続放出マトリックスに約500 mg～約1000 mg の難溶性NSAIDを含む持続放出錠剤であって、該錠剤の合計重量が該難溶性NSAIDの約 110～約 140重量%であり、該キサンタンガムおよび該ローカストビーンガムが錠剤の約 7～約40重量%を含む持続放出錠剤。

25. 該NSAIDがイブプロフェンであり、該キサンタンガムおよび該ローカストビーンガムの合計重量がイブプロフェンの約 119～約 136 %である、請求項24に記載の持続放出錠剤。

26. キサンタンガムを含む持続放出イブプロフェン錠剤からのイブプロフェンの放出を、錠剤が水性環境に暴露されたときに遅らせる方法であって、該方法が、持続放出イブプロフェン錠剤の約 5～約95重量%のキサンタンガムを等量のローカストビーンガムで置き換え、該キサンタンガムの該ローカストビーンガムに対する比が約1:20～約20:1の範囲であることを含む方法。

27. 約 600～約1000 mg のイブプロフェン；キサンタンガム；ローカストビーンガム；および不活性希釈剤を含む持続放出イブプロフェン錠剤であって、該キサンタンガムおよび該ローカストビーンガムの合計重量が最終の錠剤の重量の約 7～約40重量%であり、該キサンタンガムおよび該ローカストビーンガムの合計重量に対するイブプロフェンの比が約1:0.06～約1:0.4 である持続放出イブプロフェン錠剤。

28. 該キサンタンガムおよび該ローカストビーンガムの合計重量に対するイブプロフェンの比が約1:0.08～約1:0.25である、請求項27に記載の持続放出イブプロフェン錠剤。

**【発明の詳細な説明】****高用量難溶性薬物用持続放出マトリックス****発明の背景**

制御放出物質の利点は医薬分野において周知であり、比較的長い時間にわたって薬物の適切な血液レベルを達成するのに必要な投与回数を少なくすることによって患者のコンプライアンスを高めながら該血液レベルを維持する能力が含まれる。これらの利点は、広範囲の種々の方法によって得られている。

経口による放出制御デリバリーシステムは、理想的には、放出の速度およびプロファイルが生理学的および時間治療の要件に適合し得るように適応されるべきである。経口による多くの制御放出製剤および持続放出製剤がすでに知られているが、水に比較的難溶であり、さらに、比較的高用量（体重に対して）を必要とするある種の薬物は、製剤化が困難であり、そのため、持続放出製剤に含めるのには不適切である。難溶性薬物の適切な持続放出製剤の製造における困難性は、所望の期間にわたって治療効果を示すように送達させたい難溶性薬物の用量が比較的高いとき、例えば 500 mg 以上であると、大きくなる。

高用量の難溶性薬物の例として、非ステロイド系の抗炎症剤（NSAID: non-steroidal anti-inflammatory agent）であるイブプロフェンが挙げられる。速時放出型のイブプロフェンがいくつか市販されており、例えば、Motrin®（Upjohn製）および Brufen®（the Boots Company PLC 製）が挙げられ、持続放出イブプロフェン製剤としては、Brufen Retard®がthe Boots Company PLC から市

販されている。別の高用量難溶性NSAIDであるインドメタシンは、Merck & Co., Inc. から Indocin SR™として持続放出型で市販されている。

しかし、当技術分野では、生物学的利用能があり、持続的に、例えば約12～約24時間にわたってその剤形からのNSAIDの適切な放出プロファイルを提供する難溶性NSAIDの持続放出剤形が依然として必要とされている。

**発明の目的および概要**

本発明の目的は、NSAIDの作用の早期開始および持続放出が得られる難溶性NSAIDの持続放出剤形を提供することである。

本発明の別の目的は、そのような生物学的利用能がある持続放出NSAID剤形の製造法を提供することである。

本発明のさらに別の目的は、持続放出難溶性NSAID剤形の提供に適する持続放出賦形剤を提供することである。

上述した目的および他の目的は、その一部が、約500 mg～約1000 mg の難溶性NSAIDおよび所望の持続時間中にNSAIDを放出するのに有効な量の持続放出担体を含む持続放出剤形に関し、この剤形は擬似胃腸液にその剤形を暴露して約2時間後にNSAIDの少なくとも約6重量%を放出し、約12～約16時間後に $t_{50}$ （すなわち、NSAIDの50重量%を放出する）を与える本発明によって達成される。

本発明はまた、活性物質としてイブプロフェンを含む持続放出経口剤形にも関し、その剤形は、作用の早期開始を与える。例えば、その剤形は、擬似胃腸条件に暴露した（例えば、in vitro溶解試験法による）約2時間でイブプロフェンの少なくとも約6重量%を放出し、および／または約4時間でイブプロフェンの少なくとも約20重量%を放出し、他方、約12～約16時間後には $t_{50}$ を与える。

本発明はまた、約500 mg～約1000 mg の難溶性NSAIDおよび持続放出担体を含む持続放出経口固体剤形にも関し、それは、擬似胃液にその剤形を暴露して約4時間でNSAIDの少なくとも20重量%を放出し、約12～約16時間後には $t_{50}$ を与える。

本発明に係るNSAIDの持続放出剤形は、難溶性NSAIDの治療効果の迅速な開始を提供するという望ましい進歩性のある利点を有し、さらに、投与間隔全体、例えば約24時間にわたってイブプロフェンの有効な血漿レベルが提供されるようなNSAIDの持続放出を与える。そのようなイブプロフェンの持続放出経口剤形を、例えばUSPの溶解装置（パドルII型）によって測定すると、2時間後に少なくとも6重量%のイブプロフェンが放出され、および／または4時間後に少なくとも約20重量%のイブプロフェンが放出されるというin vitro溶解速度が得られ、また、約12～約16時間後には $t_{50}$ が得られる。

好ましい態様では、難溶性NSAIDがイブプロフェンであり、それは、好ま

しくは、剤形の約500 mg～約1000 mg を含む。本発明に従って使用できる他の難溶性NSAIDとしては、それらに限定されないが、エトドラック、フェノプロ

フェン（カルシウム塩として）、ナプロキセン、メフェナム酸、ナブメトン、トルメチンなどが挙げられる。

他の好ましい態様では、持続放出担体として、キサンタンガムおよび架橋剤（例えばガラクトマンナン）が挙げられる。好ましい態様では、持続放出担体として、1:20～約20:1の重量比のキサンタンガムおよびローカストビーンガムが挙げられる。好ましい態様では、キサンタンガムが、持続放出担体の約5～約95重量%を構成する。他の好ましい態様では、ローカストビーンガムが持続放出担体の約50～約95重量%を構成する。

好ましい態様では、その剤形は、約500 mg～約1000 mg の難溶性NSAIDを含み、それは、1日につき2回の投与に適する。他の好ましい態様では、その剤形は、約500 mg～約1000 mg の難溶性NSAIDを含み、1日につき1回の投与に適する。1日1回の投与の場合、500 mg～1000 mg の難溶性NSAIDを含む2錠以上の錠剤を1回分の用量として患者に投与するのが好ましい。

上記した態様の各々において、剤形は、好ましくは錠剤である。

本発明はまた、高用量の難溶性NSAID錠剤の経口持続放出剤形を製造する方法に関し、該方法は、キサンタンガム、ローカストビーンガム、不活性希釈剤および難溶性NSAIDの混合物を湿式造粒により顆粒状にする工程と、得られた顆粒を約500 mg～約1000 mg の難溶性NSAIDを含む錠剤に打錠する工程とを含み、錠剤中の難溶性NSAIDの全重量のキサンタンガムおよびローカストビーンガムの合計重量に対する割合は約1:0.06～約1:0.4 である。

本発明の別の側面は、キサンタンガム、架橋剤および約20～約35重量%の不活性希釈剤（例えば、デキストロース）を含む難溶性NSAIDの持続放出経口固体剤形において使用するための持続放出薬剤賦形剤に関する。

好ましい態様では、キサンタンガムおよび架橋剤の合計重量が賦形剤の約65～約80 %である。特に好ましい態様では、架橋剤がローカストビーンガムである。

本発明の別の好ましい態様では、持続放出イブプロフェン錠剤が提供され、そ

れは、約500 mg～約1000 mg のイブプロフェンならびに約7～約40%の親水性ガムマトリックスを含んでなる。この親水性ガムマトリックスは、錠剤を水性環境

に暴露したときにキサンタンガムを架橋することができる。好ましい態様では、架橋剤が、例えば、ローカストビーンガムなどのホモ多糖類、イオン化可能なゲル強度増強剤またはそれらの混合物である。

本発明のさらに別の態様は、キサンタンガムおよび架橋剤を含む持続放出マトリックス中に約500 mg～約1000 mg の難溶性NSAIDを含む持続放出錠剤に関し、錠剤の全重量は難溶性NSAIDの約 110～約 140重量%であり、キサンタンガムおよび架橋剤は、錠剤の約 7～約40重量%を構成する。錠剤中のNSAID、例えばイブプロフェンの重量が約 800 mg である態様では、ガムの合計重量が難溶性NSAIDの約 119～約 136 %である。

本発明はまた、錠剤を水性環境に暴露した場合にキサンタンガムを含む持続放出イブプロフェン錠剤からのイブプロフェンの放出を遅らせる方法を提供し、該方法は、持続放出イブプロフェン錠剤中のキサンタンガムの約 5～約95重量%を等重量の架橋剤、例えばローカストビーンガムで置き換える工程を含み、該キサンタンガムと該ローカストビーンガムとの比は、約1:20～約20:1である。

架橋剤が本明細書で定義するイオン化可能なゲル強度増強剤を含む態様では、イオン化可能なゲル強度増強剤が、持続放出担体、例えばキサンタンガム、ガラクトマンナンガムおよびイオン化可能なゲル強度増強剤の総重量の約 1～約20 %を構成し得る。

本発明のさらに別の側面は、約500 mg～約1000 mg の難溶性NSAID、キサンタンガム、ローカストビーンガムおよび不活性希釈剤を含む持続放出難溶性NSAID錠剤に関し、ここでキサンタンガムおよびローカストビーンガムの合計重量が錠剤の最終重量の約 7～約40重量%であり、難溶性NSAIDとキサンタンガムおよびローカストビーンガムの合計重量との比は約1:0.08～約1:0.25である。持続放出製剤を1日に2回ずつ投与する好ましい態様では、該錠剤は、その剤形を擬似胃腸液に暴露して約2時間後に少なくとも6重量%を放出し、該暴露の約5～約8時間後には難溶物の50重量%を放出する。他の好ましい態様では、



持続放出イブプロフェン錠剤が、その剤形を擬似胃腸液に暴露して約4時間後に少なくとも20重量%を放出し、該暴露の約12～約16時間後には難溶性NSAIDの50重量%を放出する。

「持続放出」とは、本発明の目的の場合、治療上活性な物質、例えばイブプロフェンなどの高用量難溶性薬物が、長時間にわたって薬物の治療上有効な血中レベル（しかし、毒性レベル以下である）で維持されるように制御された速度で製剤から放出される（例えば12時間または24時間剤形を提供する）ことを意味する。

「生物学的に有用」とは、本発明の目的の場合、治療上活性な物質、例えばイブプロフェンが、持続放出製剤から吸収されて、薬物の作用を意図する体内の部位で利用され得ることを意味する。

「難溶性」とは、治療上活性な薬の水溶解度が約10 g/l未満であることを意味する。

「環境液体」とは、本発明の目的の場合、例えば、in vitro溶解媒体または胃腸液などの水性溶液を含むことを意味する。

「難溶性NSAID」は、本発明の目的の場合、難溶性NSAID、薬学的に許容されるその塩、複合体、エステル、薬学的に許容されるその異性体、およびそれらの結晶を含み、難溶性NSAIDの個々の形態は、本明細書で定義するように難溶性である。本明細書で引用する文献はすべて、それらの全体を参考文献として本明細書に組み入れるものとする。

「高用量」とは、本発明の目的の場合、難溶性NSAIDに言及するときは、NSAIDの一日の総用量を指す。剤形または製剤に言及するときの「高用量」は、その剤形または製剤が、約500 mg～約1000 mg の難溶性NSAIDを含むことを意味する。

#### 図面の簡単な説明

図1は、実施例4、5および6に従って製造した持続放出イブプロフェン錠剤、Brufen Retard<sup>TM</sup>800 mg 錠剤（The Boots Company PLC 製）ならびにEP 23467 0A2 の実施例1に記載のイブプロフェン製剤の溶解プロファイルをグラフで表し

たものである。

図2は、実施例7、8および9に従って製造した持続放出イブプロフェン錠剤ならびにEP 234670A2 の実施例1に記載のイブプロフェン製剤の溶解プロファイルをグラフで表したものである。

#### 詳細な説明

非ステロイド系の抗炎症剤は、鎮痛、抗炎症および解熱活性を示す。それらは、種々の病気および症状、例えば慢性関節リウマチ、炎症の治療に使用される。

イブプロフェン ( $\alpha$ -メチル-4-(2-メチルプロピル)ベンゼン酢酸)は、しばしば処方されるNSAIDである。典型的には、イブプロフェンは、成人の場合、200 mg~800 mgの用量で1日に3~4回、すなわち約600 mg~約3200 mg イブプロフェン/日の用量で、速時放出型で投与される。イブプロフェンは、しばしば、長期にわたる治療の処方で使用され、例えば1日に必要な投与回数を少なくしたり、患者のコンプライアンスを高めるためには、持続放出剤形が望ましい。イブプロフェンは、事実上、水には難溶であり、上述したように、高用量薬物であり、それらの特徴は、特に特定のNSAIDの持続放出剤形を必要とする場合、製剤における当業者に対してすら実質的な課題を与えるものである。

米国特許第4,994,276号、第5,128,143号、第5,135,757号、第5,554,387号、第5,512,297号、第5,478,574号、第5,472,711号、第5,399,362号、第5,399,359号、第5,399,358号および第5,169,639号（以上、本発明の譲受人に譲渡）は、持続放出製剤と、相乗作用を示すヘテロ及びホモ多糖の両方のゲル化剤を含む持続放出剤形中で使用するために好適な持続放出賦形剤とを記載する。この賦形剤は、例えば、いずれか一方のガムのみによって予期されるよりも粘度が高く水和速度が速い2種以上の多糖類ガムの組合せであり、得られたゲルはより速やかに生成され、より硬質である。米国特許第5,455,046号（これも、本発明の譲受人に譲渡された）は、難溶性薬物に対するヘテロ分散持続放出ヒドロゲル系を開示している。'046特許に係る好適な製剤は、ゲル化剤、不活性薬剤希釈剤、陽イオン架橋剤（例えば、硫酸カルシウム）および中程度~低い溶解度、例えば、10 g/l未満の薬物を含む。上述した文献の全ておよび本明細書で引用する全ての文献は

、それらの全体を参考文献として本明細書に組み入れるものとする。

薬剂的に許容され得る持続放出イブプロフェン製剤を提供するための試みが当技術分野で行われている。参考として組み入れる欧州特許公開第0234670A2号およびその対応する米国特許第5,415,871号（それらは共に、The Boots Company PLC (Nottingham, イギリス) に譲渡された）は、薬理学的に活性な成分、例えば

イブプロフェン、とキサンタンガムが主要部分を占める、製剤の 7.5~28重量%の持続放出担体との圧縮混合物を含む固体の持続放出薬剤製剤を記載している。その製剤は、必要とされる持続放出担体が当技術分野で以前に示唆された量よりも低いが、活性物質の延長された時間にわたる体内への放出がなおも得られるとされている。そこに記載された製剤は、患者に対して1日に1回または2回投与するのに適していると記されている。

EP公開第 '670号および米国第 '871号特許の両方における実施例には、好適な持続放出イブプロフェン製剤を得るためには、キサンタンガムを持続放出担体中における唯一のガムとして含めるのが好ましいことが示唆されている。これらの文献の実施例には、キサンタンガムの一部を別のガム、例えばアルギン酸ナトリウムで置き換えると、イブプロフェンの剤形からの放出速度が増加することを示している（例えば、実施例7（15%のキサンタンガム）と11（10%のキサンタンガムおよび5%のアルギン酸ナトリウム）とを比較）。持続放出イブプロフェン製剤に対して与えられた溶解速度は、例示した持続放出イブプロフェン製剤の  $t_{50}$  が 3.5~9.5 時間であり、製剤の放出は 0.6~2.7 時間であることを示している。

これに対して、例えばイブプロフェンに係る本発明の好ましい持続放出難溶性 NSAID 剤形は、擬似胃腸液にその剤形を暴露後約2時間で難溶性 NSAID の少なくとも6重量%を放出するが、約12~約16時間の  $t_{50}$  によって証明されるように、この剤形からのイブプロフェンの延長された持続放出を提供する。その独特の溶解プロファイルは、この剤形からの難溶性 NSAID の持続された放出とあいまって作用の早期開始を与える。好ましくは、その剤形は、1日に2回または1回を基本とする投与に適する。1日に1回を基本として投与する場合、2

つ以上の剤形（例えば錠剤）を 1 回分の用量として投与するのが好ましい。

その独特のプロファイル、例えば in vitro でほんの 2 時間後にイブプロフェンの初期放出があること、および残りのイブプロフェンの放出がかなり遅く、持続的であることは、環境液体に暴露したときのキサンタンガムおよび架橋剤の「膨潤」および「ゲル化」の特性によって引き起こされることが示唆されている。環境液体と接触すると、本発明に従って製造した持続放出難溶性 NSAID 製剤

は膨潤し、ゲル化して親水性ゲルマトリックスを形成し、そこから薬物が放出されると仮定される。初期の比較的速い放出速度は、剤形の環境流体への暴露後 2 時間の間である。それは、環境への暴露の初期において、キサンタンガムが水和し、ゲルマトリックスを形成して活性物質の放出を引き起こすことが示唆される。水和が続くと、架橋剤との相互作用によりキサンタンガムの架橋が生じ、ゲル強度の増加および剤形からの薬物放出速度の低下を招く。この説明は、議論のためだけのものであり、決して本発明の範囲を限定するものではない。

好ましいヘテロ多糖類であるキサンタンガムは微生物によって産生され、例えば、キサントモナス・コンペストリス (*Xanthomonas compestris*) による醗酵によって産生される。最も好ましいのは、高分子量 ( $>10^6$ ) ヘテロ多糖類であるキサンタンガムである。キサンタンガムは、D-グルコース、D-マンノース、D-グルクロン酸塩を 2.8:2.0:20 のモル比で含み、部分的にアセチル化されて約 4.7 % のアセチルを含む。キサンタンガムはまた、約 3 % のピルビン酸塩を含み、それは、その本質として 1 単位の D-グルコピロモシル (D-glucopyromosyl) 側鎖に結合している。熱水または冷水に溶解し、キサンタンガムの水溶液の粘度は、溶液の pH が 1 ~ 11 の間で変化してもわずかに影響を受けない。

本発明で使用する「ヘテロ多糖類」という用語は、2 種類以上の糖単位を含む水溶性多糖類として定義され、分岐またはらせん状の立体配置を有し、優れた撥水性およびかなりの粘性を有する。水性液体、例えば胃液などにさらすと親水性マトリックスのゲル強度を高めることができる、イオン化可能な適切なゲル強度増強剤と混合すると、ガムは密に詰まり、多くの分子間結合が生じて構造を強くし、高いゲル強度を有する親水性ガムマトリックスが得られる。イオン化可能な

ゲル強度増強剤は、従って、ヘテロ多糖類を水性環境にさらすことによって生成するゲルの強度を高めることができる物質であり、こうして、活性薬物の放出速度に影響する。

キサントガムと架橋し得る、本発明で使用されるガラクトマンナンは、マンノースおよびガラクトースのみで構成される多糖類である。未置換のマンノース領域の割合が大きいガラクトマンナンは、ヘテロ多糖類との相互作用をより大きくすることが分かっている。ガラクトースに対するマンノースの比がより大きい

ローカストビーンガムは、グアーおよびヒドロキシプロピルグアーなどの他のガラクトマンナンと比較して、特に好ましい。

架橋剤は、例えば、ローカストビーンガムなどのガラクトマンナンまたはイオン化可能なゲル強度増強剤であってもよい。イオン化可能なゲル強度増強剤は、一価、二価または多価のイオン化可能な塩であってもよい。好ましい塩は、種々のアルカリ金属および／またはアルカリ土類金属の硫酸塩、塩化物、ホウ酸塩、臭化物などの無機塩である。クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩などのイオン化可能なアルカリ土類有機塩も本発明に従って使用できる。適切なイオン化可能なゲル強度増強剤の具体例としては、硫酸カルシウム、塩化ナトリウム、硫酸カリウム、炭酸ナトリウム、塩化リチウム、リン酸三カリウム、ホウ酸ナトリウム、臭化カリウム、フッ化カリウム、重炭酸ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸カルシウム、硫酸マグネシウム、アルカリ金属塩化物、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、有機酸（クエン酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、マレイン酸、グルタル酸、乳酸など）、アルカリ金属硫酸塩（硫酸ナトリウムなど）、アルキル基が1～14個の炭素原子を有するアルカリ金属アルキル硫酸塩（メチル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、塩化ナトリウム、フッ化ナトリウムおよびそれらの混合物が挙げられる。多価金属陽イオンも使用できる。しかし、好ましいイオン化可能なゲル強度増強剤は二価である。特に好ましい塩は、硫酸カルシウムおよび塩化ナトリウムである。

なお、イオン化可能な化合物は、単独であっても、望ましい放出特性を付与する2種以上の物質の混合物であってもよい。本発明のイオン化可能なゲル強度増強剤は、ヘテロ多糖類を水性環境にさらすことによって形成されるゲルのゲル強度を好ましく増加させるのに有効な量で添加する。

本発明の他の態様では、イオン化可能なゲル増強剤は、医薬的に許容される陰イオン界面活性剤、陽イオン界面活性剤、両性（両親媒性）界面活性剤および非イオン界面活性剤などの界面活性剤または湿潤剤を含んでもよい。適切な界面活性剤または湿潤剤の例としては、アルカリ金属塩化物、塩化マグネシウム、塩化

カルシウム、有機酸（クエン酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、マレイン酸、グルタル酸、乳酸など）、アルカリ金属硫酸塩（硫酸ナトリウムなど）、アルキル基が1～14個の炭素原子を有するアルカリ金属アルキル硫酸塩（メチル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、塩化ナトリウム、フッ化ナトリウムおよびそれらの混合物が挙げられる。なお、イオン化可能な化合物は、単独であっても、望ましい放出特性を付与する2種以上の物質の混合物であってもよい。適切な界面活性剤および／または適切な湿潤剤の他の例は、米国特許第 5,478,574号（本発明の譲受人に譲渡）に開示されている。

本発明の制御放出製剤の制御放出特性は、キサンタンガムが持続放出担体の約1～99重量%を構成するときに最適化され得る。持続放出担体が架橋剤を含む場合は、好ましくは持続放出担体の約1～約99重量%を構成する。架橋剤がガラクトマンナン、例えばローカストビーンガムである態様では、キサンタンガムは好ましくは、持続放出担体の約5～約95重量%を構成する。架橋剤がイオン化可能なゲル強度増強剤、例えば硫酸カルシウムである他の態様では、イオン化可能なゲル強度増強剤が持続放出担体の約1～約20重量%を構成する。架橋剤の組み合わせ、例えばガラクトマンナンおよびイオン化可能なゲル強度増強剤も、持続放出担体に含めることができる。当業者であれば理解されるように、上記の割合は、剤形の望ましい溶解パラメーターが維持される限り、例えば製剤中に存在する

架橋剤または架橋剤の組み合わせの種類に応じて変わる。

他の許容され得るゲル化剤を、任意に、本発明の持続放出製剤に含めることができ、当技術分野で周知のゲル化剤が挙げられる。例としては、アルギン酸塩、カラギーナン、ペクチン、グアーガム、キサンタンガム、変性澱粉、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースおよび他のセルロース性物質（カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびヒドロキシプロピルセルロースなど）などの植物性ガムが挙げられる。このリストは、他を排除するものではない。

本発明の製剤はまた、不活性希釈剤も含む。一般的に許容される可溶または難溶性のいずれの不活性希釈剤物質でも使用できる。好ましくは、不活性希釈剤は

、単糖類、二糖類、多価アルコール、セルロース（微結晶性セルロースなど）、澱粉および／またはそれらの混合物を含む。適切な不活性医薬用充填剤の例としては、ショ糖、デキストロース、乳糖、微結晶性セルロース、キシリトール、フルクトース、ソルビトール、それらの混合物などが挙げられる。しかし、デキストロース、ショ糖またはそれらの混合物などの可溶性医薬用充填剤を使用するのが好ましい。

そのような既に工業的に製造されている直接打錠賦形剤の例としては、Emcocel<sup>®</sup>（微結晶性セルロース、N.F.）、Emdex<sup>®</sup>（デキストレート、N.F.）および Tab-Fine<sup>®</sup>（ショ糖、フルクトースおよびデキストロースを含む多数の直接打錠糖）（以上は全て、Edward Mendell Co., Inc. (Patterson, New York) 製）が挙げられる。他の直接打錠希釈剤としては、Sheffield Chemical (Union, NJ. 07083) 製の無水乳糖（乳糖 N.F.、無水直接錠剤化）；Degussa (D-600 Frankfurt (Main) ドイツ) 製の Elcems<sup>®</sup> G-250（粉末セルロース、N.F.）；Foremost Whey Products (Banaboo, WI 53913) 製の Fast-Flo Lactose<sup>®</sup>（乳糖 N.F.、噴霧乾燥形）；Grain Processing Corp. (Muscatine, IA 52761) 製の Maltrin<sup>®</sup>

（凝集マルトロデキストリン）；Roquette Corp. (645, 5th Ave., New York, N

Y 10022)製の Neosorb 60 ® (ソルビトール N.F.、直接打錠) ; Ingredient Technology, Inc. (Pennsauken, NJ 08110)製の Nu-Tab ® (打錠可能な糖、N.F.) ; GAF Corp. (New York, NY 10020)製の Polyplasdone XL® (Crospovidone,

N.F., 架橋されたポリビニルピロリドン) ; Generichem Corp. (Little Falls, NJ 07424)製の Primojel ® (グリコール酸ナトリウム澱粉、N.F.、カルボキシメチル澱粉) ; Edward Mendell Co. (Carmel, NY 10512)製の Solka Floc ® (

セルロース繊維) ; Foremost Whey Products (Baraboo, WI 53913)および DMV Corp. (Vehgel, オランダ)製の Spray-dried lactose® (乳糖 N.F.、噴霧乾燥形) ; および Colorcon, Inc. (West Point, PA 19486)製の Sta-Rx 1500® (澱粉 1500) (前ゼラチン化澱粉、N.F.、打錠可能)が挙げられる。既に工業的に製造されている直接打錠賦形剤は、不活性希釈剤の全てまたは一部を構成してもよい。

本発明のさらに別の態様では、治療上活性な物質を、所望する場合には、持続

放出賦形剤の成分のいずれかとともに混入 (混合、顆粒化など) することができる。残りの製剤工程は、当業者が理解しているのと本質的に同じである。

本発明のさらに別の態様では、本発明の持続放出医薬用賦形剤とともに使用される不活性希釈剤が、「改善された打錠性を有する医薬用賦形剤」と題する米国特許出願第 5,585,115号 (発明者 : B. Sherwood, J. Staniforthおよび E. Hunter) (参考として本明細書に組み入れる) に開示されている拡大 (augmented) 微結晶性セルロースである。

本発明のある態様では、持続放出担体が、製剤を使用環境にある流体に暴露したとき、ヘテロ多糖類によって形成される親水性マトリックスを破壊することなく、ガムの水和を遅らせるのに有効な量の疎水性物質をも含む。これは、持続放出担体を、薬物の混入の前に疎水性物質の溶液または分散体によって顆粒化することにより達成される。疎水性物質は、アルキルセルロース、アクリル酸および/またはメタクリル酸ポリマーまたはコポリマー、水素化植物性油、ゼインならびに当業者に公知の他の薬学的に許容される疎水性物質から選択され得る。好ま



しい疎水性セルロース物質は、エチルセルロースである。持続放出マトリックスに混入される疎水性物質の量は、環境流体、例えば胃液に暴露したときに形成される親水性マトリックスを破壊することなく、ガムの水和を遅らせるのに有効な量である。

本発明のある態様では、疎水性物質を、約 1～約 20 重量%の量で持続放出担体に含めることができる。より好ましくは、疎水性物質を、最終的に製剤の約 3～約 12 重量%、最も好ましくは約 5～約 10 重量%の量で持続放出マトリックスに含めることができる。疎水性物質は、有機溶媒に溶解または水溶液に分散させて製剤に混入することができる。

キサンタンガムと架橋剤および不活性希釈剤との組み合わせにより、すぐに使用することができる持続放出賦形剤が提供され、調剤者は、必要な活性薬物および所望ならば潤滑剤をその賦形剤とただ混合して経口固体剤形を作るだけでよい。すなわち、持続放出賦形剤は、キサンタンガムと架橋剤および不活性希釈剤との物理的混合物を含んでもよい。

本発明に従って製造される持続放出医薬用賦形剤は、好ましくは、薬物を添加

する前に湿式造粒する。この技術においては、必要な量のキサンタンガム、架橋剤および不活性希釈剤を共に混合して、水、プロピレングリコール、グリセロール、アルコールなどの湿式造粒助剤の添加により水分を与え、水分を含んだ塊にする。水分を含んだ塊を脱水乾燥した後、例えば通常の装置で粉碎して顆粒状にする。得られた持続放出賦形剤はすぐに使用できる。持続放出賦形剤は、自由に流動する、凝集特性が良好であるなどの利点を有し、例えば湿式造粒により難溶性 NSAID と直接混合して、錠剤などの所望の剤形にすることができる。他方、顆粒は、カプセルにしたり、顆粒形で使用したり、押し出したり、および／または活性薬物と球状化してペレットにしたりすることができる。別の好ましい態様では、持続放出賦形剤の個々の成分を難溶性 NSAID の全部または一部とともに湿式造粒することができる。

本発明の好ましい態様では、持続放出イブプロフェン錠剤を、必要量のイブプロフェン、架橋剤（例えば、ローカストビーンガム）および不活性希釈剤を湿式

造粒助剤、例えば水またはエチルアルコールの存在下で共に湿式造粒することにより製造する。得られた混合物は次いで、例えば流動床乾燥器で乾燥し、打錠して錠剤にする。

任意で、上記のような潤滑剤を錠剤化の前に顆粒と混合してもよい。他の錠剤化または加工助剤も、必要であれば添加できる。

本発明の剤形は、好ましくは錠剤である。しかし、上述のように、成分をカプセルにしたり、押し出したり、活性薬物とともに球状化してペレットにすることもできる。

例えば、均一なバッチの錠剤を作るのに十分な量の完全な混合物を、通常の打錠圧、すなわち約2000~1600 lbs/sq inで、通常の生産規模の錠剤製造機での錠剤化にかける。しかし、混合物は、胃液に暴露されたとき、続く水和が困難である程度にまで打錠すべきでない。カルシウムまたはマグネシウム石鹸などの一般に許容される有効量の医薬用潤滑剤を上記成分の賦形剤に、薬物の添加時またはとにかく打錠して該剤形にする前に添加することができる。好ましい一つの潤滑

剤は Pruv<sup>®</sup> であり、例えば、固体剤形の約 3.0 %の量である。

錠剤は、任意に、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、着色剤などを

含む被膜でコーティングすることができる。

NSAIDがイブプロフェンであり、架橋剤がローカストビーンガムである本発明の好ましい態様では、ガム、すなわちキサンタンガムおよびローカストビーンガムの合計重量に対するイブプロフェンの重量比が約 1:0.06 ~ 約 1:0.4、好ましくは約 1:0.08 ~ 約 1:0.25 である。イブプロフェン：ガムの比は、従来の持続放出イブプロフェン製剤と比較して、必要なガムの量が少ないことを示している。本発明の剤形は、適切な剤形の製造に必要なガムの量が少ないという点で経済的に有利であり、さらに、錠剤のサイズが小さく、1日の投与が1回または2回であるという利点を有する。

本発明の賦形剤によって製造される錠剤の放出速度および打錠性に影響を及ぼし得る変数は、薬物とガムとの比；賦形剤の混入法（造粒法）；イオン化可能なゲル強度増強剤に対するガムの相対量；および活性薬物と持続放出賦形剤との比

である。

イブプロフェンの生物学的利用能を増加させるために、有効量の湿潤剤を製剤に含めることができる。湿潤剤は、例えば顆粒を混合しながら噴霧することにより添加できる。

本発明に使用するのに適した湿潤剤としては、エステルまたはエーテルとしてのポリエチレングリコールが挙げられ、例として、ポリエトキシ化ひまし油、ポリエトキシ化水素化ひまし油、ひまし油からのポリエトキシ化脂肪酸または水素化ひまし油からのポリエトキシ化脂肪酸が挙げられる。使用できる市販の湿潤剤は、Cremophor、Myrj、Polyoxyl 40 ステアレート、Emerest 2675、Lipal 395 および PEG 3350 の商品名で知られている。特に好ましい湿潤剤は、分子量が 3,350であるポリエチレングリコール（すなわち、PEG 3350）である。

湿潤剤を製剤に含める場合は、水などの適切な溶媒に溶解した後、持続放出賦形剤および薬物の混合物に添加する。こうして、湿潤剤により賦形剤の粒子が湿潤し、溶媒が蒸発しても、析出する薬物の粒子は小さく、凝集しない。薬物および湿潤剤の顆粒が得られ、これは、好ましくは、賦形剤に細かく均一に分散する。

湿潤剤は、好ましくは、許容され得る生物学的利用能を有する最終的な持続放出産物を提供するのに有効な量で含まれる。例えば、薬物がイブプロフェンであ

る本発明の態様では、湿潤剤は、最終産物の約 5～約10重量%の量で含める。

本発明のある態様では、上記したような疎水性ポリマーを、湿潤剤とイブプロフェンとの混合物に添加する。

疎水性物質は、有機溶媒に溶解し、または水溶液に分散させてもよい。その後、疎水性物質を使用して、イブプロフェン／湿潤剤／持続放出賦形剤の顆粒をコーティングすることができる。顆粒は、疎水性被覆剤でコーティングして、重量を例えば約 1～約20 %、好ましくは約 5～約10 %増加させることができる。顆粒は、次いで、好ましくは乾燥させる。その後、顆粒は、例えば得られた顆粒を打錠して適切な大きさの錠剤にしたり、ゼラチンカプセルに適切な量の顆粒を充填したり（顆粒の打錠とともに、または打錠しないで）して、さらに適切な経口剤

形にすることができ、また、当業者に公知の他の経口剤形の製造に使用できる。この態様は、製剤を使用環境（例えば、in vitro溶解または胃腸管）における流体に暴露したときの初期の溶解中に放出されるイブプロフェンの量の制御に特に有益であると考えられる。

本発明のある態様では、錠剤のコアが、難溶性NSAIDの総用量の一部を含み、あるいは難溶性NSAIDの追加用量を、疎水性もしくは腸溶性被覆剤のいずれかに、または錠剤コアの外部表面上にコーティングした被膜（疎水性または腸溶性被覆剤は含まない）に、または疎水性もしくは腸溶性被覆材料を含むベース被覆剤の表面上にコーティングされた第二の被覆層として含む。これは、例えば、製剤を最初に胃液に暴露したときに治療上有効な血中レベルの活性物質を得るために、イブプロフェンの負荷用量を必要とする場合に望ましいと考えられる。被覆層に含まれる薬物の負荷用量は、例えば、製剤に含まれる薬物の総量の約10%～約40%である。持続放出担体が約40～約100重量%のキサンタンガム（例えば、約45～約99重量%）を含む場合は、難溶性NSAIDの総用量の全部または一部を錠剤コアの周りの被覆剤として含むのが特に好ましい。そのような態様では、剤形および／または錠剤コアが持続放出被覆剤および／または疎水性ポリマーを含む腸溶性被覆剤でコーティングされるのが好ましい。

#### 好ましい態様の詳細な説明

下記実施例により、本発明の種々の態様を説明する。以下の実施例は、決して

本発明を限定するものではない。

#### 実施例 1～3

実施例 1～3 では、持続放出賦形剤を下記に記載するように製造する。

表 1：持続放出賦形剤の製造

成分 (%)	実施例 1	実施例 2	実施例 3
キサンタンガム	35	5	65
ローカストビーンガム	35	65	5
デキストロース	30	30	30
水*	28%	37%	21%

処理工程：1.5 kgバッチ

1. キサンタンガム、ローカストビーンガムおよびデキストロースを秤量する。
2. 高剪断混合機／造粒機にキサンタンガム、ローカストビーンガムおよびデキストロースを充填し、3分間ドライブレンドする。
3. 水を添加し、適切な顆粒が形成されるまで造粒する。
4. LODが5%未満になるまで、顆粒を70℃の流動床乾燥機で乾燥させる。
5. 顆粒を3500 rpmでハンマーを前にして Fitzmill に通す。

#### 実施例4～9：錠剤の製造

実施例4～6で製造する持続放出賦形剤を薬物（イブプロフェン）と混合し、持続放出イブプロフェン錠剤を下記に述べるように製造する。

表2：実施例4～6の錠剤

成分（％）	実施例4	実施例5	実施例6
持続放出賦形剤	280	280	280
イブプロフェン	800	800	800
ステアリン酸Mg	10	10	10

処理工程：1.5 kgバッチ

1. 薬物を25メッシュによりスクリーニングする。
2. 持続放出賦形剤および薬物を秤量する。
3. 高剪断混合機／造粒機に持続放出賦形剤および薬物を充填し、3分間ドライブレンドする。
4. 混合しながら水を添加し、適切な顆粒が形成されるまで造粒する。
5. 顆粒を2500 rpmでブレードを前にして Fitzmill に通す。
6. LODが3%未満になるまで、顆粒を55℃の流動床乾燥機で乾燥させる。
7. 顆粒をオシレーティンググラニュレーター上の16メッシュスクリーンに通す。
8. V－ブレンダーを使用して、顆粒およびステアリン酸マグネシウムを5分間ブレンドする。
9. 0.3750 x 0.8300 インチのカプセル型パンチを使用して約15 kP の硬度に打

錠して錠剤にする。

\*水は、処理中に除去する。

実施例 4 ～ 6 の錠剤の最終的な組成物を下記表 3 ～ 5 に記載する。

表 3 : 実施例 4 の錠剤組成物

成分 (%)	mg/錠剤	%
賦形剤 (実施例 1)	280	25.7
(キサントガム)	(98)	(9.0)
(ローカストビーンガム)	(98)	(9.0)
(デキストロース)	(84)	(7.7)
イブプロフェン	800	73.3
ステアリン酸 Mg	10	1
合計	1090	100.0

表 4 : 実施例 5 の錠剤組成物

成分 (%)	mg/錠剤	%
賦形剤 (実施例 2)	280	25.7
(キサントガム)	(14)	(1.3)
(ローカストビーンガム)	(182)	(16.7)
(デキストロース)	(84)	(7.7)
イブプロフェン	800	73.3
ステアリン酸 Mg	10	1
合計	1090	100.0

表 5 : 実施例 6 の錠剤組成物

成分 (%)	mg / 錠剤	%
賦形剤 (実施例 3)	280	25.7
(キサンタンガム)	(14)	(16.7)
(ローカストビーンガム)	(182)	(1.3)
(デキストロース)	(84)	(7.7)
イブプロフェン	800	73.3
ステアリン酸 Mg	10	1
合計	1090	100.0

実施例 7 ~ 9

持続放出イブプロフェン錠剤を、実施例 4 ~ 6 に記載の方法を使用し、実施例 1 ~ 3 の賦形剤を使用して製造するが、錠剤中の賦形剤の総量は、280 mg から 140 mg に減少させた。実施例 7 ~ 9 による錠剤の組成物を下記表 6 ~ 8 に記載する。

表 6 : 実施例 7 の錠剤組成物

成分 (%)	mg / 錠剤	%
持続放出賦形剤	140	14.7
(キサンタンガム)	(49)	(5.2)
(ローカストビーンガム)	(49)	(5.2)
(デキストロース)	(42)	(4.4)
イブプロフェン	800	84.2
ステアリン酸 Mg	10	1.1
合計	950	100.0

表 7 : 実施例 8 の錠剤組成物

成分 (%)	mg / 錠剤	%
持続放出賦形剤	140	14.7
(キサンタンガム)	(7)	(0.7)
(ローカストビーンガム)	(91)	(9.6)
(デキストロース)	(42)	(4.4)
イブプロフェン	800	84.2
ステアリン酸 M g	10	1.1
合計	950	100.0

表 8 : 実施例 9 の錠剤組成物

成分 (%)	mg / 錠剤	%
持続放出賦形剤	140	14.7
(キサンタンガム)	(91)	(9.6)
(ローカストビーンガム)	(7)	(0.7)
(デキストロース)	(42)	(4.4)
イブプロフェン	800	84.2
ステアリン酸 M g	10	1.1
合計	950	100.0

#### 実施例 10 ~ 11 : 溶解試験

##### 実施例 10

実施例 4 ~ 6 に従って製造した錠剤を、in vitro 溶解に関して試験する。溶解試験は、自動 USP 溶解装置 (パドル II 型) で行い、放出された薬物の量を UV 分析により分析した。比較例 A では、The Boots Company から市販されている持続放出イブプロフェン錠剤である Brufen Retard™ も、同じ方法に従って試験した。比較例 B では、EP 234670A2 に記載の実施例 1 (持続放出イブプロフェン錠剤) の溶解を行う。EP 234670A2 の実施例 1 は、800 mg のイブプロフェン、196.9 mg のキサンタンガム (Keltrol F)、3.1 mg のコロイド状二酸化ケイ素 (Aerosil

I 200)、25.9 mg のポリビニルピロリドン (Plasdone K29-32) および 10.4 mg の



ステアリン酸を含む持続放出イブプロフェン錠剤である。EP 234670A2 の実施例 1 の溶解は、本明細書に記載した一般的手法に従って行われており、溶解結果は、その刊行物に記載されている結果を採用する。

表 9 : 溶解方法

溶解結果	時間	p H
II型	0	2.5
900 ml	1	4.5
100 rpm	2	4.5
	3	6.8
	4-24	6.8

表 10 : 溶解結果

時間 (Hr)	実施例 4	実施例 5	実施例 6	比較例 A	比較例 B
0	0	0	0	0	0
1	2.4	4.1	2.3	1.3	0.2
2	3.2	11.0	5.8	3.1	1.1
3	4.4	12.4	7.7	5.9	2.5
4	6.9	22.7	14.2	16.3	11.4
6	10.4	26.7	17.5	29.9	23.3
8	14	31.4	21.8	46.5	36.5
12	23.8	47.3	37.3	62.8	69.3
16	44.5	59.6	65.5	73.3	85.2
18	61.2	63.3	77.2	79.8	91.5
24	84.3	76.8	87.2	88.1	

溶解結果は、図 1 でグラフによっても表す。その溶解結果によれば、実施例 4 ~ 6 の錠剤が、イブプロフェンの剤形からの持続放出を提供することが示される。

#### 実施例 11

溶解試験を、上記実施例 10 に記載の方法に従って、実施例 7、8 および 9 の錠剤に対して行う。結果を下記表 11 に示す。

表 1 1 : 溶解結果

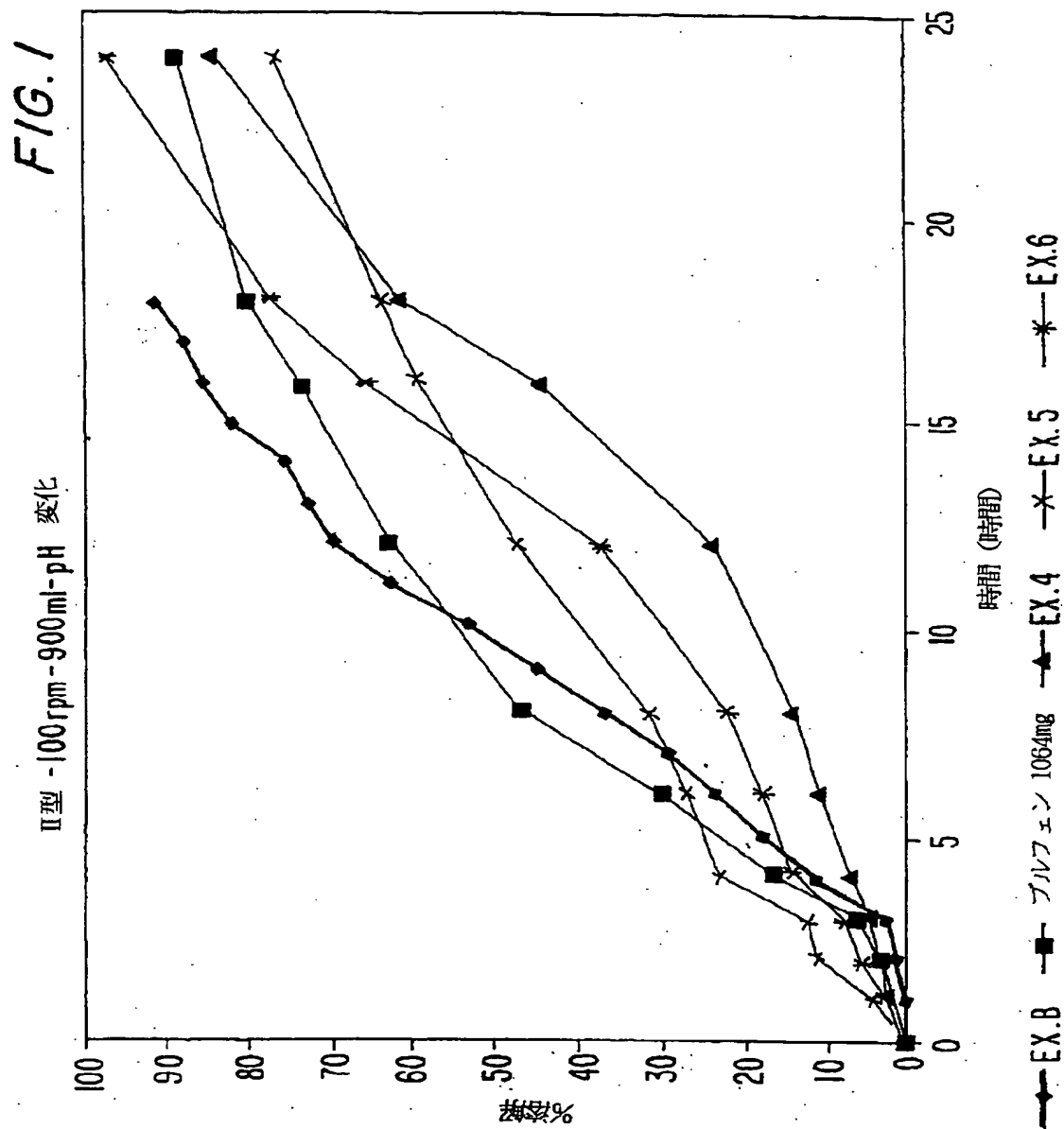
時間 (Hr)	実施例 7	実施例 8	実施例 9	比較例 A	比較例 B
0	0	0	0	0	0
1	1.7	3.5	2.3	1.3	0.2
2	3.6	10.2	8.1	3.1	1.1
3	4.8	11.8	10.1	5.9	2.5
4	11.0	22.0	26.0	16.3	11.4
6	15.3	27.9	32.4	29.9	23.3
8	19.1	34.4	41.4	46.5	36.5
12	27.7	48.8	72.7	62.8	69.3
16	46.6	58.5	98.3	73.3	85.2
18	56.4	61.6	100.2	79.8	91.5
24	67.4	70.0	100.9	88.1	

溶解結果は、図 2 でグラフによっても表す。

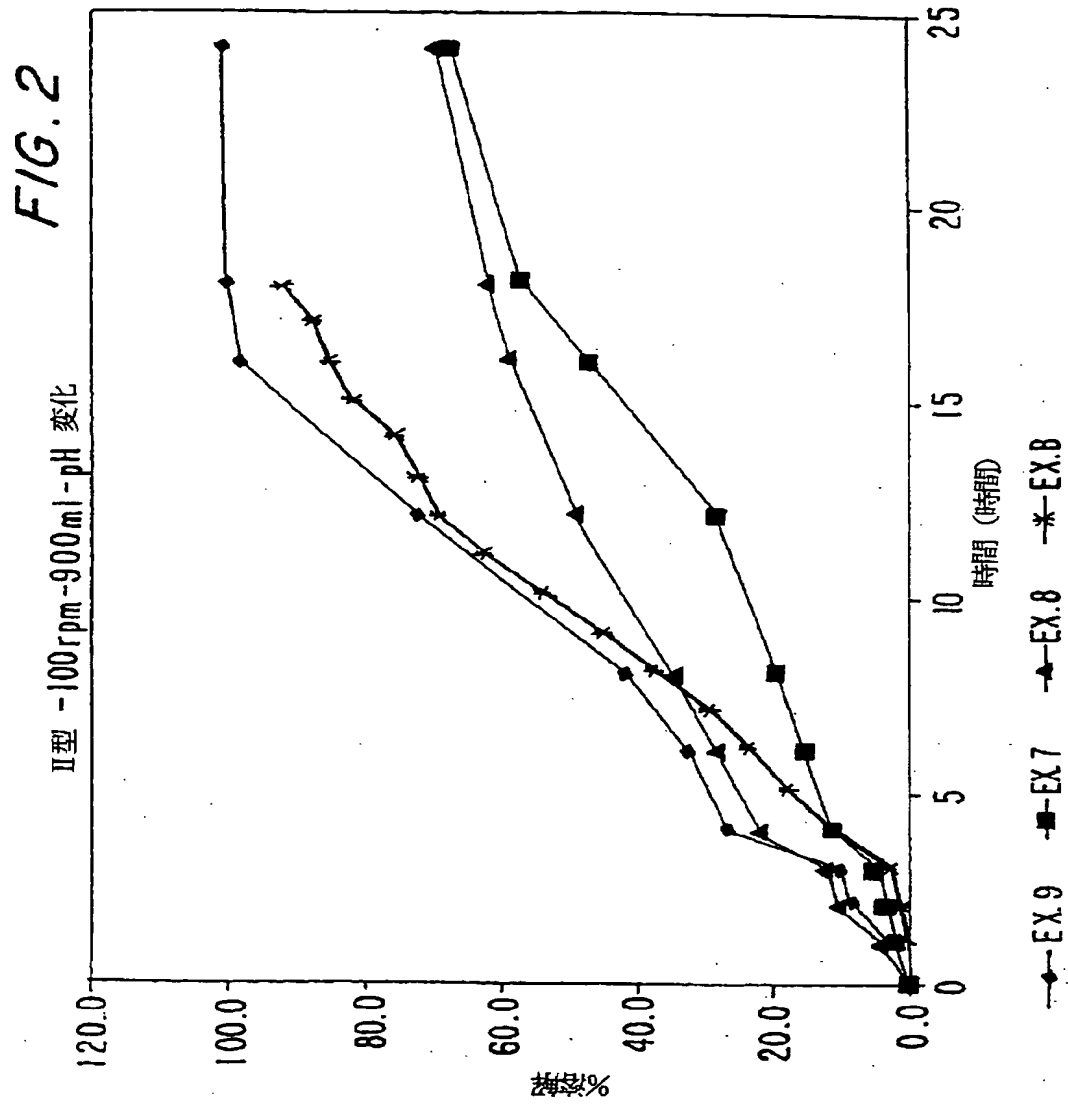
その結果によれば、実施例 7～9 の錠剤組成物は、実施例 4～6 よりも含まれる持続放出賦形剤が 50 % 少ないにもかかわらず、イブプロフェンの適切な持続放出がなおも得られることが示される。

上記実施例は、本発明を限定するものではない。本発明の他の多くの改変は、当業者には明らかであり、本発明の範囲内であるとする。

【図1】



【図2】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US97/13331

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(6) : A61K 9/20 US CL : 424/464 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>R. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/464 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched NONE Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) APS search terms: NSAID, ibuprofen, fenoprofen, naproxen, etodolac, mefenamic, tolmetin, galactomannan, locust, xanthan, tablets		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,211,957 A (HAGEMANN et al) 18 May 1993, see entire document.	1-28
Y	US 5,288,500 A (IBSEN) 22 February 1994, see entire document.	1-28
Y	US 5,292,534 A (VALENTINE et al) 08 March 1994, see entire document.	1-28
Y	US 5,415,871 A (PANKHANIA et al) 16 May 1995, see entire document.	1-28
Y	US 5,472,711 A (BAICHWAL) 05 December 1995, see entire document.	1-28
Y	US 5,478,574 A (BAICHWAL et al) 26 December 1995, see entire document.	1-28
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 SEPTEMBER 1997		Date of mailing of the international search report 29 OCT 1997
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer GABRIELLE PHELAN Telephone No. (703) 308-2351

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US97/13331

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,478,574 A (BAICHWAL, et al) 26 December 1995, see entire document.	1-28

---

フロントページの続き

(81) 指定国            EP(AT, BE, CH, DE,  
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L  
U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF  
, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, S  
D, SZ, UG, ZW), UA(AM, AZ, BY, KG  
, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT  
, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA,  
CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, F  
I, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE  
, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, M  
X, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE  
, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,  
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW